

Союз Советских
Социалистических
Республик



Комитет по делам
изобретений и открытий
при Совете Министров
СССР

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

194829

ЕССОЮЗНАЯ

11 ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ 11
БИБЛИОТЕКА

Зависимое от авт. свидетельства № —

Заявлено 08.VII.1966 (№ 1090963/23-4)

с присоединением заявки № —

Приоритет —

Опубликовано 12.IV.1967. Бюллетень № 9

Дата опубликования описания 3.VI.1967

Кл. 12р, 7/01

МПК С 07d

УДК 547.853.07(088.8)

Авторы изобретения К. А. Чхиквадзе, Н. И. Корецкая, О. Ю. Магидсон и Н. С. Роднянская

Заявитель Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. Серго Орджоникидзе

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 7-ЗАМЕЩЕННЫХ 5,6-ДИГИДРОПИРРОЛО-[2,3d]-ПИРИМИДИНОВ ИЛИ ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

1

Способ получения 7-замещенных 5,6-дигидропирроло-[2,3d]-пиримидинов, состоящий в том, что замещенные пиримидины нагревают при 100—200°C с хлорокисью фосфора и пятихлористым фосфором, известен.

С целью получения 7-(алкил)-арил-5,6-дигидропирроло-[2,3d]-пиримидинов или их производных, нагревают 6-(алкил)-ариламино-5-(β-галогеноэтил)пиримидины или их производные при 140—150°C в среде высококипящего растворителя, например этиленгликоля. Исходные 6-(алкил)ариламино-5-(β-галогеноэтил)-пиримидины или их производные получают известными методами.

Пример 1. 7-Фенил-5,6-дигидропирроло-[2,3d]-пиримидин.

а) 1 г 6-фениламино-5-(β-хлорэтил)пиримидина нагревают 2 час в 5 мл этиленгликоля при 140—150°C. К охлажденному раствору прибавляют 15 мл воды и подщелачивают концентрированным раствором поташа. Кристаллический осадок 7-фенил-5,6-дигидропирроло-[2,3d]-пиримидина отфильтровывают и промывают водой.

Выход продукта 0,7 г (83%), т. пл. 105—106°C (из водного метанола).

$C_{12}H_{11}N_3$.

Найдено, %: С 73,13; Н 5,40; N 21,50.

Вычислено, %: С 73,07; Н 5,62; N 21,31.

Хлоргидрат — т. пл. 262—263°C (из безводного спирта).

б) 0,5 г 6-фениламино-5-(β-хлорэтил)пиримидина и 0,25 г КОН в 10 мл безводного спирта кипятят 2 час.

2

Растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают 5 мл воды, кристаллы 7-фенил-5,6-дигидропирроло-[2,3d]-пиримидина отфильтровывают и промывают водой.

5 Выход продукта 0,37 г (87,7%).

Пример 2. 2-Фениламино-7-фенил-5,6-дигидропирроло-[2,3d]-пиримидин.

10 Циклизацию 2,6-ди(фениламино)-5-(β-хлорэтил)-пиримидина проводят в условиях примера 1, а.

Выход 2-фениламино-7-фенил-5,6-дигидропирроло-[2,3d]-пиримидина 77,3%, т. пл. 213,5—215°C (из бензола). При проведении этой реакции в условиях примера 1, б выход 82,7%.

$C_{18}H_{15}N_4$.

Найдено, %: С 74,98; Н 5,56; N 19,43.

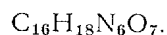
Вычислено, %: С 74,98; Н 5,59; N 19,43.

20 Хлоргидрат — т. пл. 257—258°C (из безводного спирта).

Пример 3. 7-Бутил-5,6-дигидропирроло-[2,3d]-пиримидин.

1,04 г 6-бутиламино-5-(β-хлорэтил)пиримидина нагревают в 5 мл этиленгликоля 3 час при 140—150°C. К охлажденному раствору прибавляют 10 мл концентрированного раствора поташа и исчерпывающе извлекают эфиром. Остаток после отгонки эфира образует кристаллический пикрат со спиртовым раствором пикриновой кислоты.

25 Выход пикрата 7-бутил-5,6-дигидропирроло-[2,3d]-пиримидина 0,32 г (16,2%), т. пл. 105,5—107°C (из спирта).



Найдено, %: С 47,35; Н 4,59; N 20,95.

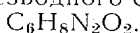
Вычислено, %: С 47,29; Н 4,47; N 20,68.

Исходные вещества, необходимые для описанных пирролиновых соединений, получают следующим образом.

6-Фениламино-5-(β-хлорэтил)пиримидин.

а) 6-Окси-5-(β-оксиэтил)пиримидин. 15 г 2-тио-6-окси-5-(β-оксиэтил)пиримидина в 220 мл воды и 25 мл концентрированного раствора аммиака кипятят с 30 мл водной суспензии никеля Ренея 3 час при перемешивании. Никель отфильтровывают и два раза извлекают горячей водой порциями по 40 мл. Объединенные водные растворы упаривают досуха в вакууме. Остаток обрабатывают 20 мл безводного спирта и кристаллы 6-окси-5-(β-оксиэтил)пиримидина отсасывают.

Выход 10,9 г (89,3%), т. пл. 153—155°C (из безводного спирта).

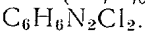


Найдено, %: С 51,80; Н 5,82; N 19,79.

Вычислено, %: С 51,42; Н 5,75; N 19,99.

б) 6-Хлор-5-(β-хлорэтил)пиримидин. Смесь 5,6 г 6-окси-5-(β-оксиэтил)пиримидина и 40 мл $POCl_3$ кипятят 1,5 час. Избыток $POCl_3$ отгоняют в вакууме, остаток выливают в 50 мл воды со льдом и после выдерживания в течение 30—40 мин извлекают извлекают хлороформом. Хлороформенный экстракт сушат над безводным сернокислым магнием, хлороформ отгоняют и остаток фракционируют в вакууме.

Выход 6-хлор-5-(β-хлорэтил)пиримидина 6,09 г (86,1%), т. пл. 92—94°C/2 мм, d_{20}^{20} 1,549.



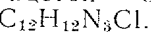
Найдено, %: С 40,68; Н 3,45; N 15,75; Cl 39,48.

Вычислено, %: С 40,70; Н 3,42; N 15,83; Cl 40,05.

Хлоргидрат — т. пл. 138—140°C (из безводного спирта).

в) 1,77 г 6-хлор-5-(β-хлорэтил)пиримидина и 1,52 г солянокислого анилина в 20 мл 50%-ного водного спирта кипятят 2 час. Раствор сгущают в вакууме наполовину и подщелачивают концентрированным водным раствором поташа. Выделившееся масло кристаллизуется при растирании. Кристаллы 6-фениламино-5-(β-хлорэтил)пиримидина отфильтровывают и промывают водой.

Выход 1,8 г (77%), т. пл. 75—77°C (из смеси ацетон — бензол).



Найдено, %: С 62,15; Н 5,24; N 18,24; Cl 14,90.

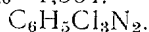
Вычислено, %: С 61,67; Н 5,18; N 17,98; Cl 15,17.

Хлоргидрат — т. пл. 170—171°C (из спирта).

2,6-Ди(фениламино)-5-(β-хлорэтил)пиримидин.

а) 2,6-Дихлор-5-(β-хлорэтил)пиримидин. Смесь 6,24 г 2,6-диокси-5-(β-оксиэтил)пиримидина, 60 мл $POCl_3$ и 25 г PCl_3 кипятят 4 час и обрабатывают так же, как описано выше (б).

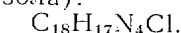
Выход 2,6-дихлор-5-(β-хлорэтил)пиримидина 5,6 г (66,2%), т. кип. 112—115°C/2 мм, d_{20}^{20} 1,564.



Найдено, %: N 13,37; Cl 50,43.

Вычислено, %: N 13,25; Cl 50,30.

б) Из 1,06 г 2,6-дихлор-5-(β-хлорэтил)пиримидина и 1,52 г солянокислого анилина в условиях примера 1 получают 2,6-ди(фениламино)-5-(β-хлорэтил)пиримидин с выходом 1,17 г (71,9%), т. пл. 135,5—136°C (из бензола).



Найдено, %: С 66,92; Н 5,08; N 17,00; Cl 11,01.

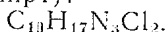
Вычислено, %: С 66,56; Н 5,28; N 17,25; Cl 10,91.

Хлоргидрат — т. пл. 188—190°C (из 0,1 н. соляной кислоты).

6-Бутиламино-5-(β-хлорэтил)пиримидин (хлоргидрат).

Раствор 1,77 г 6-хлор-5-(β-хлорэтил)пиримидина и 3 мл *n*-бутиламина в 15 мл спирта выдерживают 3 дня при комнатной температуре. Спирт отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 5 мл воды и подщелачивают концентрированным раствором поташа. Выделившееся масло извлекают эфиром. Эфирный раствор после сушки над сернокислым магнием сгущают. В остатке получают масло, которое образует кристаллический хлоргидрат при обработке спиртовым раствором хлороводорода.

Выход хлоргидрата 6-бутиламина-5-(β-хлорэтил)пиримидина 1,9 г (75,9%), т. пл. 151,5—153°C (из смеси эфир — безводный спирт).



Найдено, %: С 48,37; Н 6,66; N 16,96; Cl 28,33 (из них ионн. 14,07).

Вычислено, %: С 48,01; Н 6,85; N 16,80; Cl 28,35 (из них ионн. 14,27).

Предмет изобретения

Способ получения 7-замещенных 5,6-дигидропирроло-[2,3*d*]-пиримидинов или их производных нагреванием замещенных пиримидинов, отличающийся тем, что, с целью получения 7-(алкил)арил-5,6-дигидропирроло-[2,3*d*]-пиримидинов или их производных, нагревают 6-(алкил)ариламино-5-(β-галогеноэтил)пиримидины или их производные при 140—150°C в среде высококипящего растворителя, например этиленгликоля.

Составитель Н. Филиппова

Редактор Л. А. Ильина

Техред Т. П. Куряко

Корректоры: Е. Г. Качанова
и Г. И. Плешакова

Заказ 1486/2

Тираж 535

Подписное

ЦНИИПИ Комитета по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР
Москва, Центр, пр. Серова, д. 4

Типография, пр. Сапунова, 2